

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR PROFESSOR DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**AKUTE MYOKARDITIS:
QUANTITATIVE ANALYSE DES LATE GADOLINIUM ENHANCEMENT IN DER
KARDIALEN MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Max Scheunemann

2014

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR PROFESSOR DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**AKUTE MYOKARDITIS:
QUANTITATIVE ANALYSE DES LATE GADOLINIUM ENHANCEMENT IN DER
KARDIALEN MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Max Scheunemann

2014

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Kurt Debl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Okka Hamer

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2015

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Allgemein	6
1.2 Symptome	6
1.3 Ätiologie	7
1.4 Pathogenese	7
1.5 Diagnostik.....	9
1.5.1 Klinische Routineverfahren	9
1.5.2 Endomyokardbiopsie	10
1.5.3 Kardiale Magnetresonanztomografie	11
1.6 Therapie	18
1.7 Studienziel	19
2. Methoden.....	20
2.1 Patientencharakteristika.....	20
2.2 Kardiale Magnetresonanztomografie	20
2.3 Quantitative kMRT-Auswertung	21
2.4 Statistik	23
3. Ergebnisse	24
3.1 Patientencharakteristika.....	24
3.2 Myokarditisdiagnostik	25
3.2.1 Klinische Routineverfahren	25
3.2.2 Herzkatheteruntersuchung und Endomyokardbiopsie	26
3.3 Kardiale Magnetresonanztomografie	27
3.3.1 Funktionsanalyse.....	27
3.3.2 Quantitative Analyse des LGE.....	28
3.3.3 Segmentanalyse.....	28
3.4 Korrelationsanalyse der Ergebnisse.....	33
4. Diskussion	36
5. Quellenverzeichnis	45
6. Danksagung	49

1. Einleitung

1.1 Allgemein

Bereits Anfang des 19. Jahrhunderts wurde der Ausdruck Myokarditis in der medizinischen Literatur erstmals verwendet.¹ Der Begriff Myokarditis beschreibt eine Entzündung des Herzmuskels. Nach der WHO (World Health Organisation) Definition der Kardiomyopathien von 1995 zählt die Myokarditis zu den inflammatorischen Kardiomyopathien.²

Die Tragweite der Erkrankung zeigte sich in Post-mortem-Studien, wonach in ca. 9-12% plötzlicher Herztode junger Erwachsener ein Zusammenhang mit Myokarditis festgestellt wurde.^{3,4}

1.2 Symptome

Die klinische Präsentation ist vielfältig. Die Ausprägungsformen erstrecken sich von einem subklinischen Erscheinungsbild, bis hin zu neu auftretenden atrialen oder ventrikulären Arrhythmien, einem Myokardinfarkt-ähnlichen Syndrom, einer Herzinsuffizienz oder plötzlichem Herztod. Dabei können die kardialen Symptome unterschiedlich ausgeprägt sein und sich z.B. in Müdigkeit, einer herabgesetzten Belastungsfähigkeit, Palpitationen, Dyspnoe, pektanginösen Beschwerden oder auch Synkopen äußern.⁵ Auch können Myokarditispatienten über virale Prodroma wie Fieber, Myalgien, respiratorische oder gastrointestinale Symptome berichten.⁶

In einer Untersuchung von 3055 vermuteten Myokarditisfällen der European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID) zeigten sich als prädominante Symptome der Erkrankung bei 72% Dyspnoe, bei 32% unspezifischer Thoraxschmerz und bei 18% arrhythmische Ereignisse.⁷

50-60% der Patienten mit akuter Myokarditis entwickeln eine Spontanremission der Erkrankung.⁸ Gefährliche Langzeitfolgen einer viralen Myokarditis können in der Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) gesehen werden. Eine großangelegte prospektive Studie identifizierte die Myokarditis als Ursache der DCM in 9% der Fälle.^{9, 10}

1.3 Ätiologie

Eine Übersicht möglicher Ätiologien der Myokarditis ist in Abbildung 1 gezeigt, wobei eine genaue Zuordnung meist nicht immer eindeutig möglich ist. Viren werden als wichtige Ursache der Myokarditis angesehen. Enteroviren vom Typ Coxsackie B, Adenoviren und Parvovirus B19 wurden am häufigsten in Verbindung mit der Erkrankung gebracht.⁵ In früheren endomyokardialen Biopsiestudien wurden Coxsackieviren Typ B und Adenoviren am häufigsten identifiziert.^{11, 12} In neueren Studien hat sich eine Prävalenzsteigerung von Infektionen mit Parvovirus B19 und Humanem Herpesvirus 6 gezeigt.^{12,13,14} Bakterien, Pilze, Protozoen und Parasiten wurden außerdem als infektiöse Auslöser identifiziert und spielen je nach geografischer Lokalisation eine unterschiedliche Rolle. Nichtinfektiöse Myokarditiden können auf Toxine, Noxen oder allergische Reaktionen zurück zu führen sein. Weiterhin können sie auch durch eine (Auto-) Immunaktivierung bedingt sein. Hierbei sind z.B. Kollagenosen oder Vaskulitiden mögliche Ursachen.^{15, 5}

1.4 Pathogenese

Erkenntnisse zur Pathogenese der Myokarditis stützen sich auf Tiermodelle. 3 wichtige Pfade der Erkrankung wurden dabei gefunden. Zunächst steht in Phase 1 eine direkte myokardiale Invasion von kardiotropen Viren oder anderen infektiösen Erregern im Vordergrund. Dies bedingt eine Immunaktivierung (Phase 2). In Phase 3 regt die Aktivierung der

CD4+ T-Helferzellen die klonale Expansion von B-Zellen an. Was wiederum zu einer Myozytolyse, zusätzlicher lokaler Entzündung und der Produktion von zirkulierenden Anti-Herz Antikörpern führt.^{6, 16}

Ätiologie der humanen infektiösen und nichtinfektiösen entzündlichen Kardiomyopathie

- **Virusinfektionen**
 - Adenoviren
 - Enteroviren (Coxsackie A/B, Echo)
 - Cytomegalievirus
 - Erythroviren
 - Herpesviren
 - Influenza A/B
 - HIV
 - Hepatitisvirus C
 - Poliovirus
 - Varizellen-Zoster
 - Arboviren
 - Mischinfektionen
- **(Auto-)Immunaktivierung**
 - postinfektiös
 - Grippeimpfung
 - SLE (syst. Lupus erythematoses)
 - Sarkoidose
 - Sjögren-Syndrom
 - Churg-Strass-Syndrom
 - Wegener-Granulomatose
 - Takayasu-Arteriitis
 - entzündliche Darmerkrankungen
 - Riesenzellmyokarditis
- **Bakterien**
 - Mykobakterien
 - Chlamydien
 - Streptokokken
 - Mykoplasmen
 - Legionellen
 - Salmonellen
 - Rickettsien
 - Corynebakterien
 - Borrelien
- **Protozoen**
 - Trypanosoma cruzi
 - Toxoplasma gondii
 - Trichinen
 - Echinokokken
- **Toxine**
 - Anthrazycline
 - Katecholamine
 - Zytokine
 - Kokain
 - Alkohol
 - Chemotherapeutika
- **Allergisch/hypersensitiv**
 - Penicillin
 - trizyklische Antidepressiva
 - Clozapine
 - Antirheumatika
 - Sulfonamide
 - Cephalosporine
- **Physikalische Noxen**
 - Arsen
 - Lithium
 - Bestrahlung
 - Hypothermie
 - Hitzschlag
- **Parasiten**
 - Schistosomiasis
 - Larva migrans
- **Pilze**
 - Aspergillus
 - Candida
 - Cryptokokkus
 - Histoplasmodien

Abbildung 1. nach Kühl et al.¹⁵

1.5 Diagnostik

1.5.1 Klinische Routineverfahren

Die klinische Diagnostik der Myokarditis gestaltet sich aufgrund der variablen Ätiologie und des individuellen Symptomverlaufs schwierig. Die klinische Präsentation ist häufig unspezifisch. Wichtig ist zunächst eine umfangreiche Anamnese mit Eruiierung eines möglichen aktuellen oder vergangenen Infektes.¹⁷

Entzündungsmarker im Serum wie das C-reaktive Protein und die Leukozytenzahl können bei Myokarditispatienten erhöht sein, sind aber zu unspezifisch um die Erkrankung zu diagnostizieren.¹⁸

Kardiale Biomarker im Serum wie Troponin I, Creatinkinase, Creatinkinase-MB werden routinemäßig bei einem Verdacht auf eine kardiale Ischämie bzw. Schädigung im Rahmen eines Myokardinfarktes eingesetzt.^{19, 20} In der Myokarditisdiagnostik besitzt das Troponin I eine geringe Sensitivität (34%), aber hohe Spezifität (89%). Studiendaten weisen darauf hin, dass erhöhte Troponin I-Werte bei der akuten Myokarditis häufiger auftreten als erhöhte Creatininkinase-MB Werte.⁵

Die Elektrokardiografie (EKG) besitzt eine geringe Sensitivität in der Myokarditisdiagnostik.²¹ Es können Sinustachykardien mit unspezifischen ST-Segment- und T-Wellenveränderungen auftreten. Die Zeichen im EKG können aber auch auf einen akuten Myokardinfarkt hinweisen, wobei das Auftreten von ST-Streckenhebungen, ST-Streckensenkungen oder pathologischen Q-Wellen möglich ist.⁵ Ventrikuläre Arrhythmien oder Blockbilder können beobachtet werden.²²

Die Echokardiografie hat entscheidende Bedeutung in der Beurteilung der kardialen Funktion bei Myokarditispatienten. Zusätzlich ist es möglich einen begleitenden Perikarderguss zu

erkennen und die Funktion der Herzklappen zu beurteilen. Aufgrund der ubiquitären Verfügbarkeit und der raschen Durchführbarkeit der Untersuchung hat die Echokardiografie einen festen Stellenwert für Verlaufskontrollen. In der Primärdiagnostik und Differenzialdiagnostik sind die echokardiografischen Befunde allerdings unspezifisch.²³ Regionale oder globale Wandbewegungsstörungen können gefunden werden.¹⁷

In der Akutdiagnostik eines Myokardinfarkt-ähnlichen Syndroms können die klinische Präsentation, kardiale Marker oder EKG-Veränderungen auf eine ischämische Myokardschädigung hinweisen und dadurch eine Koronarangiografie indizieren. Bei unauffälligen Koronararterien sollte dann differenzialdiagnostisch eine Myokarditis in Betracht gezogen werden und eine weitere Diagnostik durchgeführt werden.^{24, 6}

1.5.2 Endomyokardbiopsie

Ein invasives Verfahren, die Endomyokardbiopsie (EMB), nimmt einen wichtigen Stellenwert ein und wird in der Diagnostik als Goldstandard angesehen.¹⁸ 1986 wurden die Dallas-Kriterien erarbeitet. Es handelt sich hierbei um standardisierte histopathologische Leitlinien für die Klassifikation der Myokarditis. Die aktive Myokarditis wird durch ein entzündliches Zellinfiltrat mit bestehender Nekrose der Myozyten charakterisiert. Davon kann eine Borderline-Myokarditis mit entzündlichem Zellinfiltrat, aber ohne Myozytennekrose abgegrenzt werden. Das Zellinfiltrat kann als lymphozytär, eosinophil oder granulomatös eingeteilt werden.²⁵ Das Biopsieverfahren besitzt aber auch Grenzen. Die meist fokale Prädominanz der Myokardbeteiligung bedingt eine eingeschränkte Trefferquote der entzündeten Regionen, wodurch die Sensitivität des Verfahrens eingeschränkt wird. Routinemäßig werden 4 bis 6 Proben entnommen. Eine zunehmende Anzahl entnommener Proben erhöht die diagnostische Genauigkeit des Biopsieverfahrens.²⁶

Möglichkeiten zur Verbesserung der Sensitivität bietet die Immunhistochemie bzw. virale Genomanalyse mittels PCR.¹⁷

Die American Heart Association, das American College of Cardiology und die European Society of Cardiology veröffentlichten 2007 ein Statement zum Einsatz der Endomyokardbiopsie bei kardiovaskulären Erkrankungen. Darin wurde die Gesamtkomplikationsrate mit 6% der Biopsien beziffert. Die Hauptindikation für eine EMB wird bei Patienten mit einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz gesehen. Dabei können Rhythmusstörungen oder eine nicht ansprechende medikamentöse Herzinsuffizienztherapie die Indikation erhärten.²⁷ Daher ist die EMB eher bei schweren Krankheitsverläufen indiziert und bei einem Großteil der Myokarditispatienten nicht empfohlen.¹⁸

1.5.3 Kardiale Magnetresonanztomografie

In den letzten Jahren hat die kardiale Magnetresonanztomografie (kMRT) als nicht-invasives Verfahren zunehmend an Stellenwert in der Diagnostik der Myokarditis gewonnen. 1998 wurde die erste klinische Studie zur Durchführung einer kMRT- Diagnostik mit Kontrastmitteleinsatz bei Myokarditis veröffentlicht.²⁸

2009 erarbeitete die International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis eine Konsensusempfehlung zum Einsatz der kMRT bei Myokarditis. Die Diagnostik vereint die Darstellung von funktionellen und morphologischen Veränderungen, sowie von Gewebepathologien als diagnostische Kriterien der Myokardentzündung.¹⁷

Die Einsatzmöglichkeiten der kMRT-Diagnostik zeichnen sich durch die nicht-invasive Aufnahmetechnik nahezu ohne Untersuchungsrisiko aus. Darüberhinaus ist das gesamte Herzmuskelgewebe in verschiedenen Axen und Gewebewichtungen darstellbar. Die Untersuchung kann jederzeit z.B. im Sinne einer Verlaufskontrolle wiederholt werden.²⁹

Die Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) hat standardisierte Aufnahmeprotokolle empfohlen. Diese beinhalten eine Beurteilung der ventrikulären Morphologie und Funktion, des „late gadolinium enhancement“ (LGE) und T2-gewichteter Aufnahmen.^{30, 31}

Axiale steady state free precession (SSFP) Aufnahmen werden zur visuellen Beurteilung der Pumpfunktion und quantitativen Funktionsanalyse verwendet. Mit computergestützten Analyseprogrammen erfolgt die planimetrische Berechnung der Ejektionsfraktion (EF), des linksventrikulären enddiastolischen Volumens, des linksventrikulären endsystolischen Volumens, des Schlagvolumen und des Herzminutenvolumens.³⁰

Zur Darstellung von Gewebepathologien im Rahmen der Myokardentzündung eignen sich T2-gewichtete MRT-Aufnahmen. Die inflammatorische Zellschädigung bedingt eine gesteigerte Membranpermeabilität der Myokardzellen, welche zu einem Ödem führen kann.¹⁷

Bei einem bestehenden myokardialen Ödem unterscheiden sich die magnetischen Eigenschaften von betroffenem Gewebe und gesundem Myokard. Protonen sind dabei häufiger an freies Wasser gebunden und besitzen dadurch eine längere transversale Relaxationszeit (T2). Mithilfe von T2-gewichteter Sequenzen ist es nun möglich ödematöse Areale mit einer höheren Signalintensität darzustellen als das umliegende gesunde Myokard.³² Abbildung 2 zeigt ein ödematöses Areal.

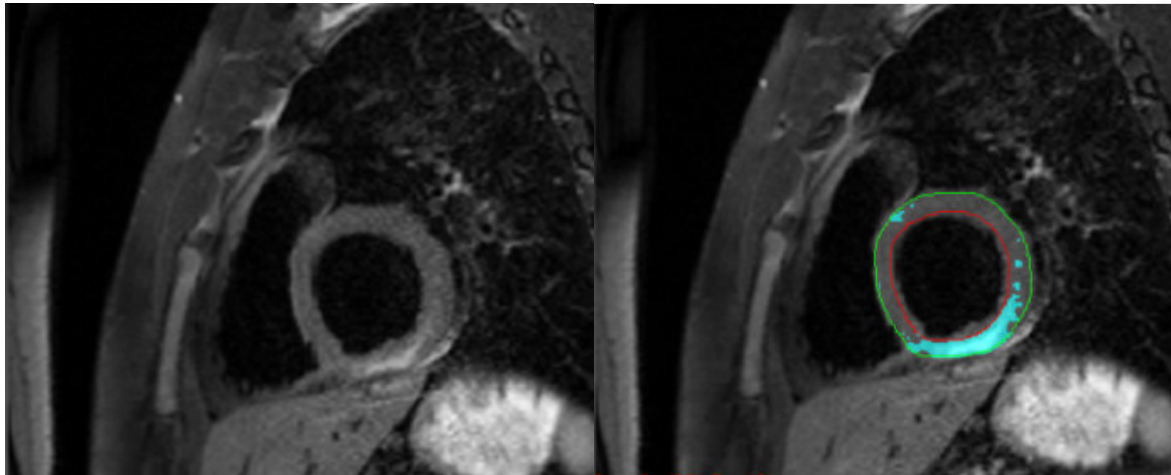


Abbildung 2. T2-Sequenz: links hyperintenses Areal im posterioren Bereich und rechts farbige Ödemmarkierung mit VPT-Software

Das Ödem kann in frühen Stadien der Myokarditis noch nicht ausgeprägt sein. Bei einem fokalen Ausprägungsmuster ist eine erhöhte Signalintensität meist subepikardial oder intramural zu beobachten.³³ Ein globales Myokardödem kann durch die Quantifizierung des Signalintensitätsverhältnisses zwischen Myokard und Skelettmuskulatur erkannt werden. In der quantitativen Analyse der T2-gewichteten Sequenzen werden dabei Myokardareale, die mehr als das 1,9fache der Signalintensität der Skelettmuskulatur aufweisen, als Ödem klassifiziert.^{34,17}

Ein zuverlässiges diagnostisches Verfahren in der myokardialen Bildgebung ist die Erzeugung kontrastmittelverstärkter T1-gewichteter MRT-Sequenzen. Als Kontrastmittel wird Gadolinium- Diethylentriaminpentaessigsäure (Gd-DPTA) eingesetzt, welches über einen intravenösen Zugang appliziert wird. Anhand der Kontrastmittelverteilung zu definierten Zeitpunkten, kurz nach der Gabe und ca. 10min nach der Gabe, lassen sich Rückschlüsse auf Gewebspathologien ziehen.

Eine Möglichkeit der Bildinterpretation bietet die frühe Kontrastmittelanreicherung („early gadolinium enhancement“, EGE). Kurz nach Gabe des Kontrastmittels wird die T1-gewichtete

Sequenz akquiriert, um das EGE zu beurteilen. Die Anreicherung gibt Aufschluss über eine Hyperämie oder eine Kapillardurchlässigkeit. In entzündeten Arealen können regionale Vasodilatation und erhöhtes Blutvolumen zu einer erhöhten Kontrastmittelaufnahme während der frühen vaskulären Phase führen.¹⁷ Das Aufnahmeverfahren hat sich im klinischen Alltag nicht als Routineuntersuchung etabliert und ist kein fester Bestandteil der Aufnahmeprotokolle der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR).³⁰

Einen wichtigen Stellenwert nimmt die Beurteilung der Kontrastmittelanreicherung im Myokardgewebe 10min nach Kontrastmittelgabe ein. Dieses robuste Verfahren wird als „late gadolinium enhancement“ (LGE) bezeichnet. Das LGE erlaubt eine direkte Visualisierung einer Myozytenschädigung, im Sinne einer akuten Nekrose oder eines Fibrosenachweises im chronischen Stadium. Das Aufnahmeverfahren nutzt einen Inversionsimpuls, um die Signalantwort von gesundem Myokard zu reduzieren und gleichzeitig kontrastmittelanreichernde Regionen als helle Areale hervorzuheben. In frühen Nekrotestadien kommt es durch verletzte Zellmembranen und ein damit verbundenes erhöhtes Verteilungsvolumen zu einer Kontrastmittelanreicherung. Auch die fibrotischen Umbauvorgänge des nekrotischen Gewebes führen zu einem vergrößerten Verteilungsvolumen des Kontrastmittels in der späten Auswaschphase. Dies ermöglicht eine Darstellung von Spätschäden des entzündlichen Gewebeschadens.¹⁷

In der Myokardinfarktdiagnostik hat sich das LGE bereits als Goldstandard zur nicht-invasiven Darstellung von irreversiblen Myokardschäden etabliert. Das typische Anreicherungsmuster des Kontrastmittels kann eine Unterscheidung zwischen einer ischämischen Herzmuskelschädigung und einer Myokarditis ermöglichen. Die charakteristische multifokale Anreicherung des LGE's, mit prädominanter Beteiligung von subepikardialen oder intramuralen Regionen, lässt auf eine Myokarditis schließen. Bei einem ischämischen Geschehen im Rahmen eines Myokardinfarkts ist eine von den subendokardialen Regionen

ausgehende Anreicherung in dem Gebiet der minderperfundierten Koronararterie zu erwarten.^{17, 29, 33}

Abbildung 3 und 4 zeigen exemplarisch hyperintense, kontrastmittelanreichernde Areale (LGE) mit intramuraler bzw. subepikardialer Lokalisation bei Myokarditispatienten.

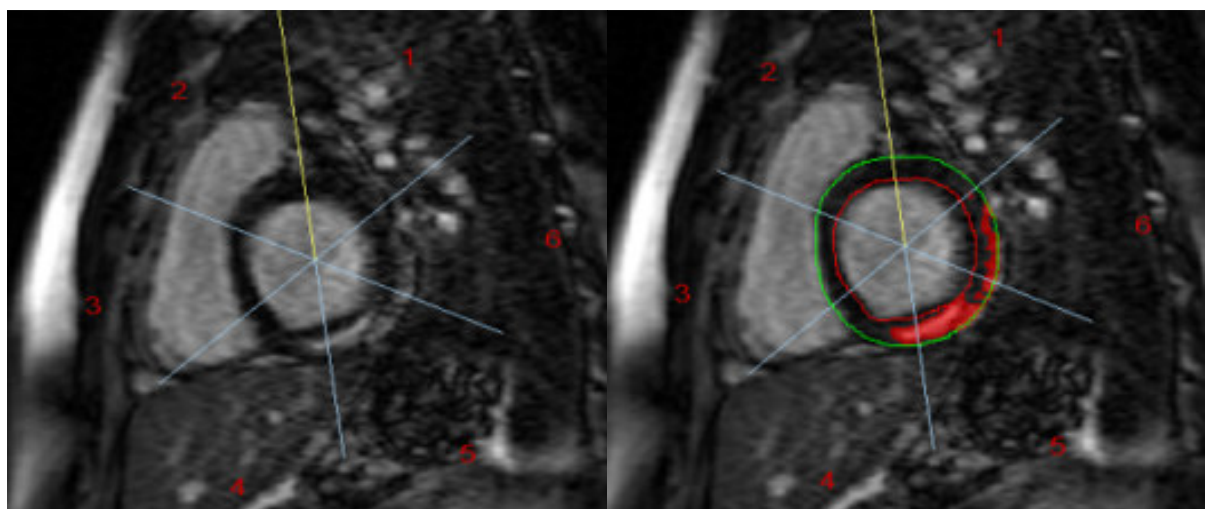


Abbildung 3. T1-gewichtete Aufnahmen mit Kontrastmittel: links LGE als hyperintenses weißes Areal und rechts farbige Markierung des LGE SSD mit VPT-Software

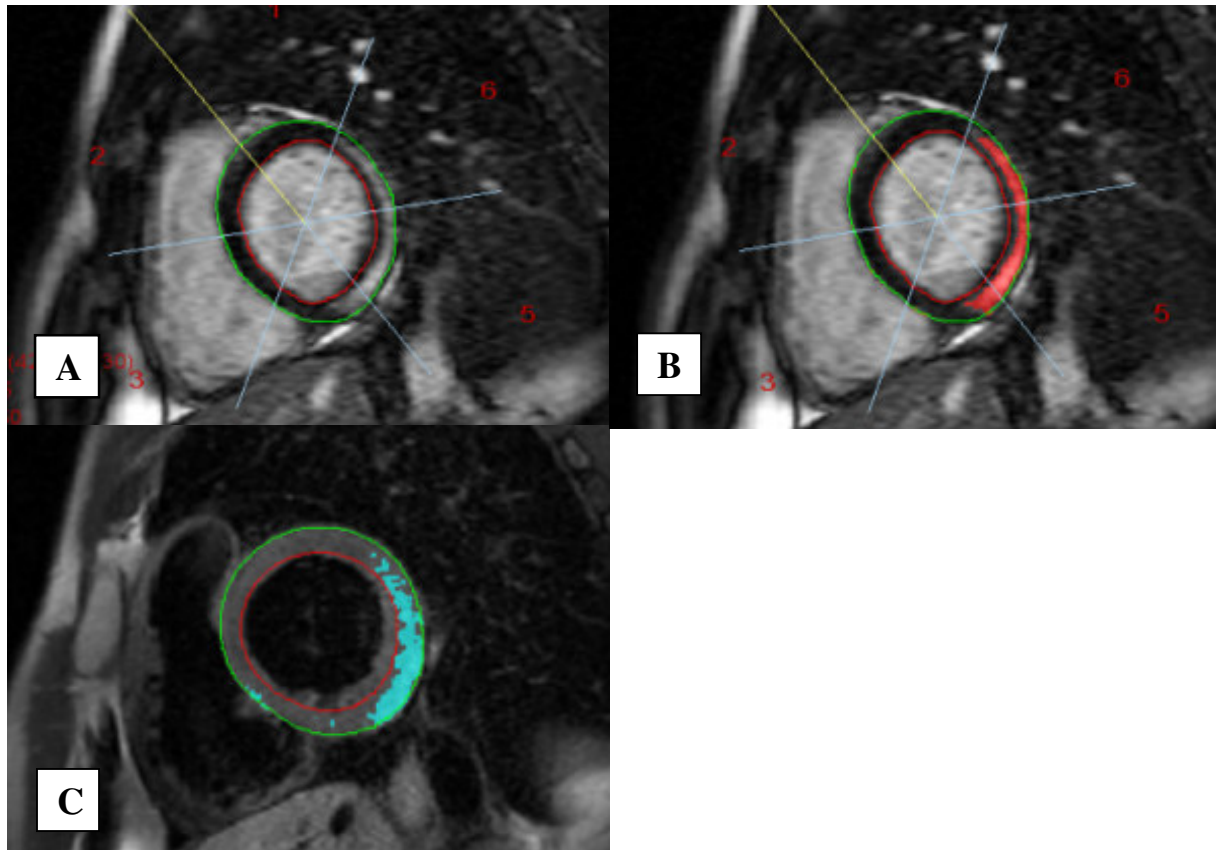


Abbildung 4. A: T1-gewichtete Aufnahme mit LGE; B: farbliche LGE SSD-Markierung mit VPT-Software; C: T2-gewichtete Oedemdarstellung

In der klinischen Routinediagnostik erfolgt die LGE-Beurteilung visuell.

Die quantitative Auswertung bietet die Möglichkeit eine deutlich exaktere Aussage über das LGE-Ausmaß zu treffen. Dabei erfolgt ein Vergleich der Signalintensitäten des LGE mit denen des umgebenden Myokards. In der quantitativen Myokardinfarktdiagnostik hat sich in früheren Arbeiten ein Verfahren etabliert, Bereiche mit einer Signalintensität größer als 2 Standardabweichungen (SD) der Intensität des umliegenden Myokards als LGE positiv zu klassifizieren.^{35,36} Neuere Arbeiten brachten allerdings die Erkenntnis, dass eine Signalintensität von 5 Standardabweichungen über normalem Myokard das Ausmaß des Narbenareals exakter repräsentiert.^{37,38}

In der Myokarditisdiagnostik wurde zunächst in der quantitativen Diagnostik die Verwendung von 2 Standardabweichungen übernommen.^{12, 34, 39}

Neuere Studien empfehlen ein differenzierteres Vorgehen in der Quantifizierung der LGE-Areale von Myokarditispatienten und klassifizieren Bereiche, mit einer Signalintensität größer als 5 Standardabweichungen der Intensität des umliegenden Myokards, als LGE positiv.⁴⁰

Um die diagnostische Wertigkeit der 3 genannten kMRT-Verfahren (T2, EGE, LGE) einzuschätzen, ist die Betrachtung der aktuellen Studienlage unabdingbar. In den letzten Jahren wurden mehrere Studien zur kMRT-Diagnostik bei Myokarditispatienten veröffentlicht. Die Studien sind jedoch heterogen und unterscheiden sich in der Validierung der Diagnose. In einigen Studien wurde eine klinische Validierung entsprechend einer Zusammenschau aus klinischer Präsentation, Anamnese und Laborparametern vorgenommen. In anderen Studien wiederum wurde die Diagnose anhand von histologischen Untersuchungen einer Endomyokardbiopsie gesichert.

Um die Aussagekraft einzelner Studien zu erhöhen und eine genauere Aussage über die Wertigkeit eines Verfahrens zu treffen, poolte die Expertengruppe um Friedrich et al.¹⁷ in einer Metaanalyse mehrere Studien.

Zunächst wurde die Aussagekraft je eines Verfahrens untersucht.

Für das diagnostische Verfahren der T2-gewichteten Sequenzen ergab sich bei n=178 eine Sensitivität von 70%, Spezifität von 71% und diagnostische Genauigkeit von 70%.

Das Verfahren der EGE (frühe Kontrastmittelanreicherung) kam bei n=194 auf eine Sensitivität von 74%, Spezifität von 83% und diagnostische Genauigkeit von 78%.

Für das diagnostische Verfahren des LGE (späte Kontrastmittelanreicherung) ließ sich bei n=336 eine Sensitivität von 59%, Spezifität von 86% und diagnostische Genauigkeit von 68% errechnen.

In der klinischen Routinediagnostik werden entsprechend den Aufnahmeprotokollen in der Regel mindestens 2 Verfahren empfohlen.

Die Expertengruppe um Friedrich hat die „Lake Louis Kriterien“ erarbeitet. Diese empfehlen die Durchführung von 3 diagnostischen Verfahren, um die diagnostische Genauigkeit weiter zu verbessern.

Wenn nun 2 der 3 durchgeführten Verfahren (T2, LGE, EGE) positiv ausfallen, liegt entsprechend gepoolter Daten von n=130 die Sensitivität bei 67%, Spezifität bei 91% und diagnostische Genauigkeit bei 78%.¹⁷

1.6 Therapie

Bisher sind keine ursächlichen Therapien der viralen Myokarditis in kontrollierten randomisierten Studien evaluiert und somit weiterhin Gegenstand der Forschung. Im Vordergrund steht daher eine supportive Therapie der linksventrikulären Dysfunktion. Eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie entsprechend den aktuellen Leitlinien wird empfohlen.²³

Der Effekt einer Immunsuppression als kausale Therapie der Myokarditis wurde bisher nur für seltenere Spezialformen der Myokarditis, wie z.B. die kardiale Sarkoidose, die eosinophile Myokarditis bei hypereosinophilem Syndrom und die Riesenzellmyokarditis, bestätigt. Bei schweren Verlaufsformen der Myokarditis kann als Ultima Ratio auch eine Herztransplantation erforderlich sein.^{23, 41}

1.7 Studienziel

Das Ziel vorliegender Studie bestand in einer quantitativen Darstellung des LGE-Ausmaßes im kMRT bei akuten Myokarditisfällen. Zudem sollte ein Zusammenhang der kMRT-Veränderungen und klinischen Routineparametern (EKG, Laborwerte) untersucht werden.

2. Methoden

2.1 Patientencharakteristika

Es wurden retrospektiv 56 stationäre Patienten analysiert, die im Untersuchungszeitraum Juni 2005 bis Oktober 2012, mit der Hauptdiagnose akute Myokarditis an der Universitätsklinik Regensburg behandelt wurden und ein kardiales MRT erhielten. Die Diagnose Myokarditis wurde anhand von klinischen Kriterien gestellt. Dabei gingen Symptomatik, Laborwerte, EKG-Veränderungen, kardiales MRT und ggf. Herzkatheteruntersuchungen incl. Myokardbiopsie in die Diagnostik ein.

2.2 Kardiale Magnetresonanztomografie

Für die MRT-Diagnostik wurde ein 1,5 Tesla Scanner (2005 - 2008 Sonata, 2008 - 2012 Avanto; Siemens Healthcare, Erlangen) verwendet. Steady state free precession (SSFP; true FISP) Cine Aufnahmen wurden mittels Atemanhaltetechnik, EKG-getriggert und einer Herzspule standardisiert als Lang- (4-,3-,2-Kammerblick) und Kurzachsenschnitte akquiriert (slice thickness 8 mm, inter-slice gap 2 mm, repetition time 60.06 ms, echo time 1.16 ms, flip angle 60°, matrix size 134×192 and readout pixel bandwidth 930 Hz·pixel⁻¹). Cine Aufnahmen des Herzzyklus wurden in 25 Phasen abgebildet. Inverse Recovery-TrueFISP-Sequenzen wurden 10 min nach der Applikation eines Gadolinium-Kontrastmittels (0,2 mmol/kg) zur Darstellung der späten Kontrastmittelanreicherung „late gadolinium enhancement“ (LGE) erzeugt.

2.3 Quantitative kMRT-Auswertung

Zur quantitativen Analyse des LGE wurde die kommerzielle Software VPT (Siemens Corporate Research, Princeton, USA) verwendet. Dabei wurden zunächst Kurzachsenschnitte (basal bis apikal) eingelesen. Die linksventrikulären Konturen wurden entsprechend der Endo- und Epikardgrenzen manuell eingezeichnet. Zur Orientierung liegt ein 18-Segmentmodell zugrunde, welches den Ventrikel in je 6 basale, mediale und apikale Schichten einteilt. *[siehe Abbildung 5]* Ein gesundes Myokardareal wird visuell anhand fehlender Kontrastmittelanreicherung festgelegt und der Mittelwert der Signalintensität als Standard für gesundes Myokard gesetzt. Danach werden Bereiche mit LGE, die diesen Wert um mehr als 2SD bzw. 5SD überschreiten, als hyperintenses Areal automatisch markiert und quantitativ berechnet. *[siehe Abbildung 6]* Dabei wird ein Absolutwert der Masse des LGE (g LGE 2SD, g LGE 5SD) und Prozentwert des LGE an der linksventrikulären Myokardmasse (% LGE 2SD, % LGE 5SD) ermittelt. Die quantitative Auswertung wird für jedes einzelne Segment in den Kurzachsenschnitten durchgeführt. Um Hintergrundrauschen zu vermeiden wurde in der Analyse der Segmentbeteiligung eine LGE-Nachweisgrenze (bzw. Cut-off-Wert) von 5% je Segment festgelegt.

Zur Ödemdiagnostik wurden die T2-gewichteten Sequenzen (short tau inversion recovery, STIR-Sequenzen) untersucht. Der Mittelwert der Signalintensität im Skelettmuskel dient als Referenzwert. Nun wurden alle Myokardareale, die über dem 1,9fachen dieses Wertes liegen als hyperintens im Sinne eines Ödems klassifiziert. Dabei wird ein Absolutwert in g hyperintenses Myokardgewebe und ein Prozentwert des betroffenen Gewebes an der linksventrikulären Myokardmasse ermittelt.

Die Berechnung des linksventrikulären Volumens und der Ejektionsfraktion erfolgte anhand von Kurzachsenschnitten mittels Argus (Syngo, version B15; Siemens Healthcare).

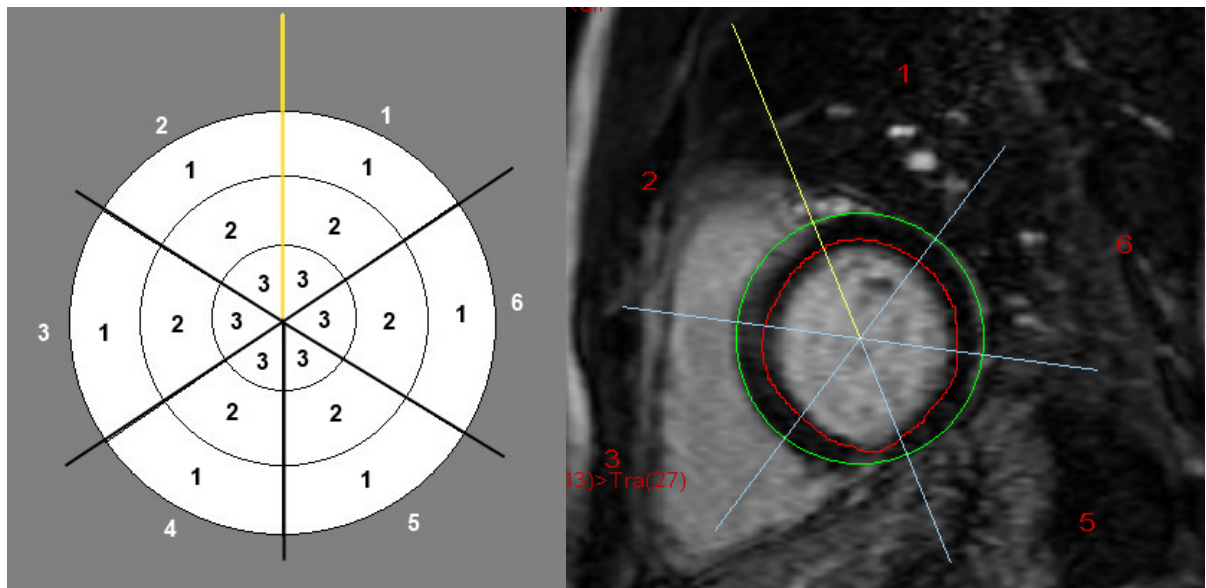


Abbildung 5. links: 18-Segmentmodell (bestehend aus je 6 basalen, 6 medialen und 6 apikalen Segmenten), rechts: kardialer T1-gewichteter Kurzachsenschnitt mit Darstellung der linksventrikulären Segmentlokalisierung (der Ansatz des rechten Ventrikels liegt basal definitionsgemäß zwischen Segment 1 und 2)

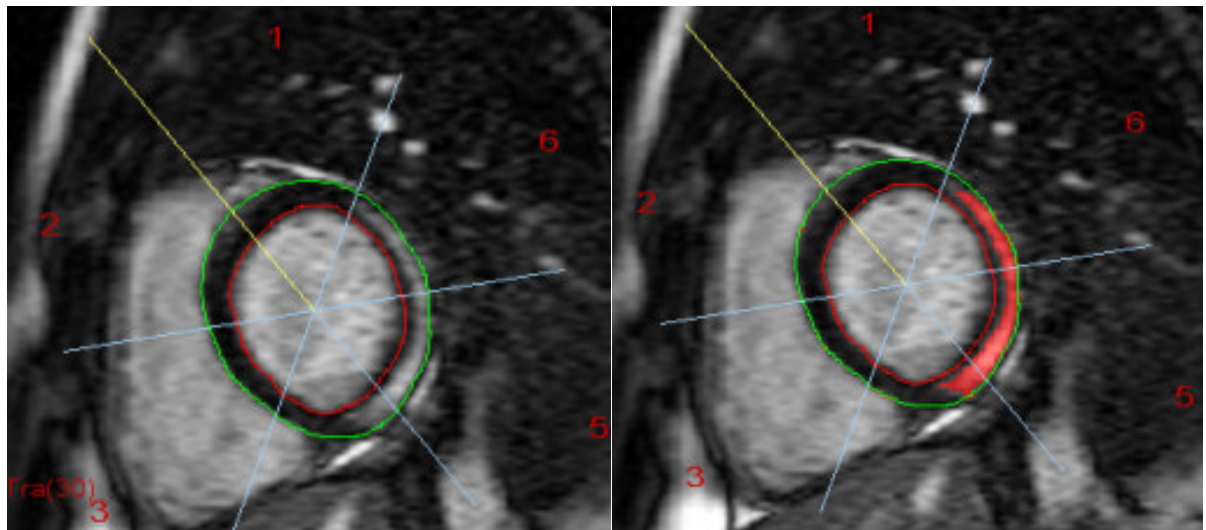


Abbildung 6. VPT-Software: links T1-gewichtete Aufnahme mit LGE und rechts LGE 5SD mit farblicher Markierung

2.4 Statistik

Normal verteilte Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, nachdem mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung untersucht wurde. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde als Lagemaß der Median verwendet und die Streuung mithilfe des Interquartilerange (IQR) dargestellt. Eine bivariate Korrelationsanalyse mit Bestimmung des Pearson Korrelationskoeffizienten r wurde für mehrere Variablen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in einem Scatterplot dargestellt. Unterschiede zwischen nominal verteilten Variablen wurden mit dem Wilcoxon Rangsummentest auf Signifikanz untersucht. Eine lineare Regressionsanalyse wurde durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde bei allen Untersuchungen ein p-Wert von $<0,05$ angesehen. Alle Auswertungen wurden mit SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Das Durchschnittsalter der 56 Patienten mit Myokarditis lag bei $32,9 \pm 12,3$ Jahren. Der Anteil des männlichen Geschlechts lag bei 92,9% (n=52). Im Mittel lag ein normotoner Blutdruck (120/80 mmHg) und in allen Fällen ein Sinusrhythmus vor. 49 Patienten (87,5 %) berichteten über eine Angina Pectoris-Symptomatik.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

n=56		
Alter, Jahre	32,9	$\pm 12,4$
Männliches Geschlecht, n (%)	52 (92,9)	
Body mass index, kg/m ²	25,9	$\pm 3,9$
Sinusrhythmus, n (%)	56 (100)	
Herzfrequenz, Schläge/min	81,5	$\pm 15,4$
Blutdruck systolisch, mmHg	120	(110 - 134)
Blutdruck diastolisch, mmHg	80	(70 - 90)
Temperatur, °C	36,9	$\pm 0,8$
Angina Pectoris-Symptomatik, n (%)	49 (87,5)	
Infektanamnese		
kein Infekt, n (%)	14 (25,0)	
respiratorischer Infekt, n (%)	19 (33,9)	
Gastroenteritis, n (%)	7 (12,5)	
Tonsillitis, n (%)	6 (10,7)	
fiebrhafter Infekt, n (%)	10 (17,9)	
Dauer Infekt bis Angina Pectoris, Tage	3	(2 - 5)

Mittelwert \pm SD; Median (IQR)

Bei 42 Patienten (75%) ist ein Infekt anamnestizierbar. In 19 Fällen (33,9%) wird ein respiratorischer Infekt diagnostiziert. 7 Patienten (12,5%) weisen Symptome einer Gastroenteritis auf, 6 Patienten (10,7%) einer Tonsillitis und 10 Patienten (17,9%), die eines fieberhaften Infektes. Im Median liegen zwischen dem Infekt und dem Beginn der kardialen Beschwerden 3 Tage (2 - 5). *[siehe Tabelle 1]*

3.2 Myokarditisdiagnostik

3.2.1 Klinische Routineverfahren

Die Aufnahme EKGs von 45 Patienten (80,4%) wiesen Veränderungen bzw. Pathologien auf. Dabei fand sich in 27 Fällen (48,2%) eine signifikante Hebung der ST-Strecke. Eine T-Negativierung war bei 15 Patienten (26,8%) nachweisbar und in 3 Fällen (5,4%) kam es zu Senkungen der ST-Strecke.

In der Labordiagnostik ergab sich folgendes Bild. Die Leukozyten lagen im Mittel bei 10 /nl ($\pm 3,9$). Das CRP betrug 63,1 mg/l (29,8 - 111). Bei Aufnahme hatten 47 Patienten (83,9%) erhöhte kardiale Nekrosemarker (Troponin I, CK, CK-MB). Der maximale Troponin I-Wert lag im Median bei 15,4 ng/ml (5,8 - 30). Die Creatinkinase wurde maximal mit 534,5 U/l (225 - 889) gemessen. Die CK-MB betrug maximal 51,7 U/l (29,0 - 77,3). *[siehe Tabelle 2]*

Tabelle 2: Laborparameter

Leukozyten, /nl	10,0	±3,9
Thrombozyten, /nl	229	± 69
CRP max, mg/l	63,1	(29,8 - 111,0)
Troponin positiv, n (%)	47 (84)	
Troponin I Aufnahme, ng/ml	8,3	(1,1 - 20,4)
Troponin I max, ng/ml	15,4	(5,8 - 30,0)
Creatinkinase Aufnahme, U/l	367,5	(181,5 - 666,8)
Creatinkinase max, U/l	534,5	(225 - 889)
CK-MB, U/l	37,3	(22,9 - 63,1)
CK-MB max, U/l	51,7	(29,0 - 77,3)

Mittelwert ± SD; Median (IQR)

3.2.2 Herzkatheteruntersuchung und Endomyokardbiopsie

Bei 40 Patienten (71,4%) wurde die Indikation zur Herzkatheteruntersuchung gestellt. Dabei wurde in allen Fällen eine koronare Herzkrankheit ausgeschlossen. Eine bei 13 Patienten (23,2%) durchgeführte Myokardbiopsie bestätigte in 9 Fällen (69,2%) histopathologisch die Diagnose akute Myokarditis.

3.3 Kardiale Magnetresonanztomografie

3.3.1 Funktionsanalyse

Die MRT-Funktionsparameter beinhalten Ejektionsfraktion, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, linksventrikuläres endsystolisches Volumen, Schlagvolumen, Herzminutenvolumen und Myokardmasse. Im Mittel lag die EF bei 50,2% ($\pm 7,2$). LVEDV lag bei 151,6 ml ($\pm 40,9$) und LVESV bei 78,0 ml ($\pm 27,7$). Das Schlagvolumen betrug 75,9 ml ($\pm 16,2$) und das HMV 5,4 l/min ($\pm 1,1$). Die Myokardmasse betrug im Durchschnitt 129,9g ($\pm 24,6$). [siehe Tabelle 3]

Tabelle 3: MRT-Funktionsparameter

EF, %	50,2	$\pm 7,2$
LVEDV, ml	151,6	$\pm 40,9$
LVESV, ml	78,0	$\pm 27,7$
SV, ml	75,9	$\pm 16,2$
HMV, l/min	5,4	$\pm 1,1$
Myokardmasse, g	129,9	$\pm 24,6$

EF, Ejektionsfraktion; LVEDV, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV, linksventrikuläres endsystolisches Volumen; SV, Schlagvolumen; HMV, Herzminutenvolumen; alle Daten dargestellt als Mittelwert \pm SD

3.3.2 Quantitative Analyse des LGE

LGE ist bei allen Patienten nachweisbar. Die Analyse ergab ein LGE 5SD von 21,8% ($\pm 14,8$) des linken Ventrikels. Dies entspricht einer Masse von 20,9g ($\pm 16,8$). Der Anteil des LGE 2SD lag bei 49,0% ($\pm 16,7$) des linken Ventrikels. Dies entspricht einer Masse von 46,1g ($\pm 22,9$). In der T2-gewichteten Sequenz (Ödemsequenz) ist bei allen Patienten Hyperintensität nachweisbar. Der Anteil der Hyperintensität des linken Ventrikels beträgt 10,9% (1,4 - 41,6). Dies entspricht einer Masse von 12,8g (1,2 - 36,5). [siehe Tabelle 4]

Tabelle 4: LGE quantitativ

LGE 5SD, % linker Ventrikel	21,8	$\pm 14,8$
LGE 5SD Masse, g	20,9	$\pm 16,8$
T2- Hyperintensität, % linker Ventrikel	10,9	(1,4 - 41,6)
T2- Hyperintensität Masse, g	12,8	(1,2 - 36,5)
LGE 2SD, % linker Ventrikel	49,0	$\pm 16,7$
LGE 2SD Masse, g	46,1	$\pm 22,9$

LGE 5SD, late gadolinium enhancement bei 5SD über normalem Myokard; LGE 2SD, late gadolinium enhancement bei 2SD über normalem Myokard; alle Daten dargestellt als Mittelwert \pm SD oder Median (IQR)

3.3.3 Segmentanalyse

In der Auswertung der 56 Patienten war LGE in 71,13% der untersuchten Segmente (n=1008) nachweisbar. Pro Patient waren $12,8 \pm 4,26$ Segmente betroffen.

Die Segmentanalyse ergibt nebenstehendes Beteiligungsmuster. Bei der Betrachtung der Anzahl der LGE-positiven Segmente im Patientenkollektiv zeigt sich, dass im basalen und medialen Bereich die Segmente 5 und 6 am häufigsten betroffen sind. Es zeigt sich eine stärkere Beteiligung der lateralen (Seitenwand) und apikalen Bereiche. [siehe Abbildung 6]

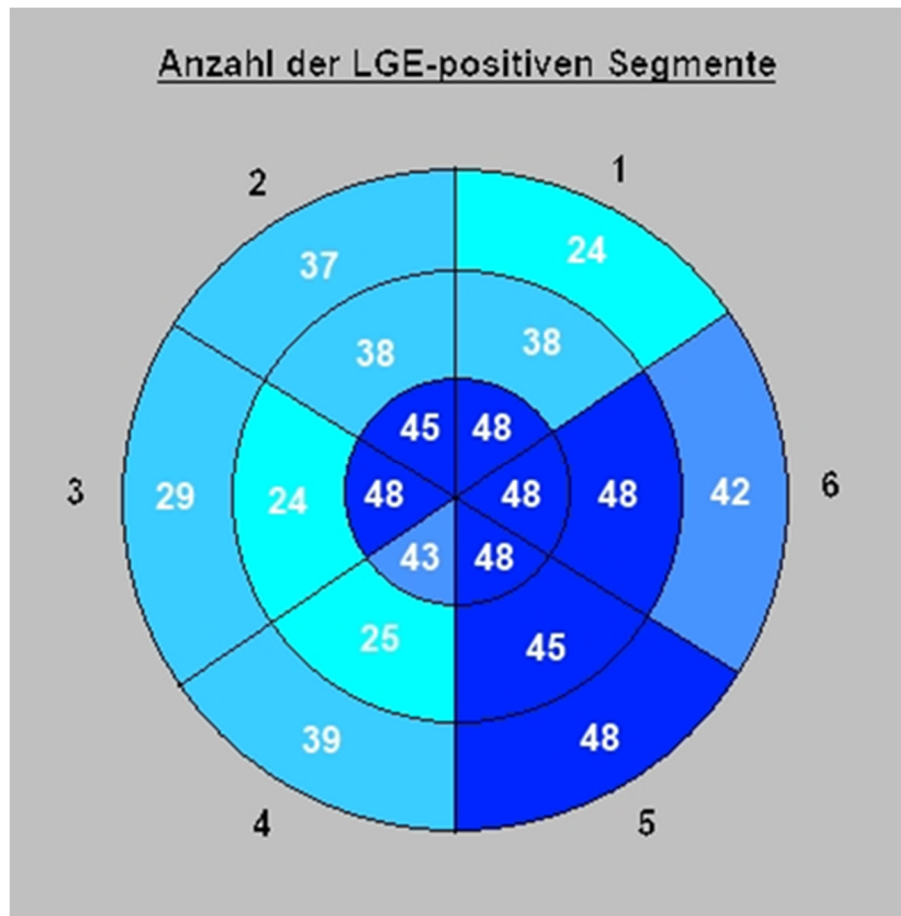


Abbildung 6. Segmentbeteiligung bei allen 56 Patienten im 18-Segmentmodell

Das sich bei SSD aus der quantitativen Analyse ergebende LGE-Verteilungsmuster ist in Abbildung 7 dargestellt. Dabei ist die mittlere LGE-Anreicherung in Prozent jedes Segmentes abgebildet.

Im basalen Bereich liegt die größte LGE-Anreicherung im 5. und 6. Segment, dies entspricht dem lateralen Bereich (Seitenwand), wobei hier Segment 5 mit 21,6% des Myokards am stärksten betroffen ist. Im medialen Bereich zeigt sich vor allem in den Segmenten 1, 2, 5 und 6 eine größere Anreicherung. Dies entspricht einem anterolateralen Verteilungsmuster (Vorderseitenwand). Dabei sind die Segmente 5 und 6, mit 17,8% und 22,9% am stärksten betroffen. Im apikalen Bereich wiesen alle Segmente eine stärkere Anreicherung auf, die Segmente 1, 2, 5 und 6 prozentual am meisten. Dies entspricht einer anterolateralen Verteilung. [siehe Abbildung 7]

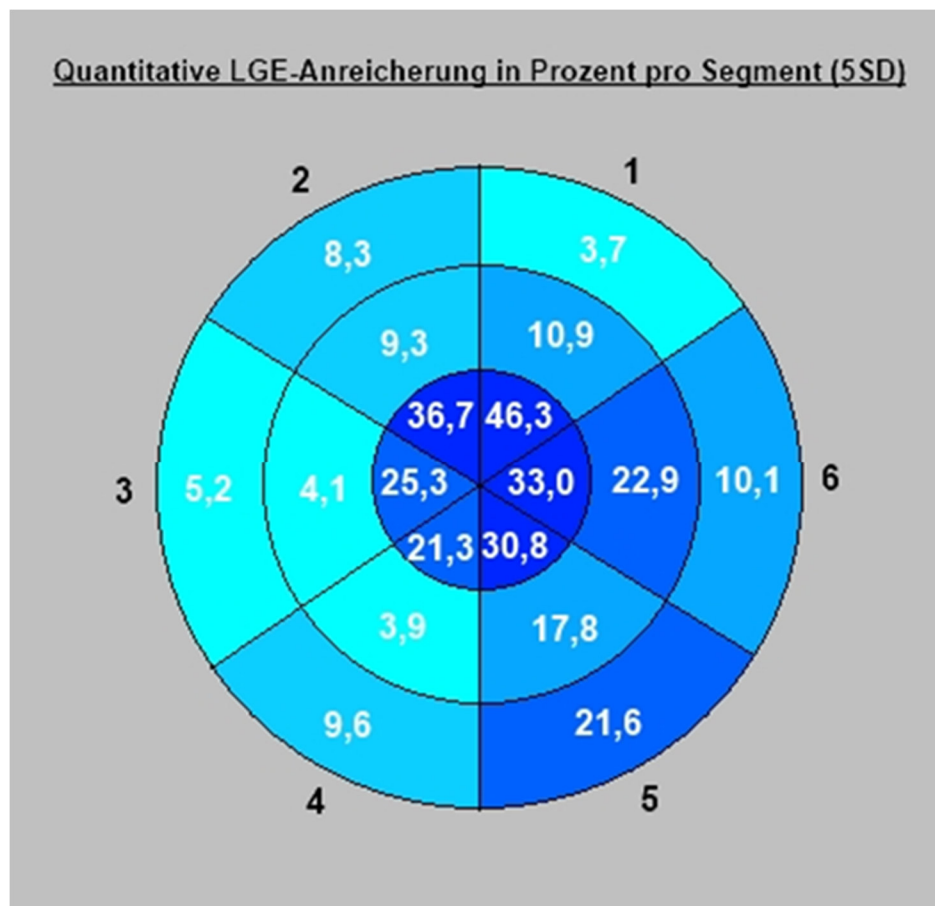


Abbildung 7. Ausmaß des LGE 5SD (%) im 18-Segmentmodell

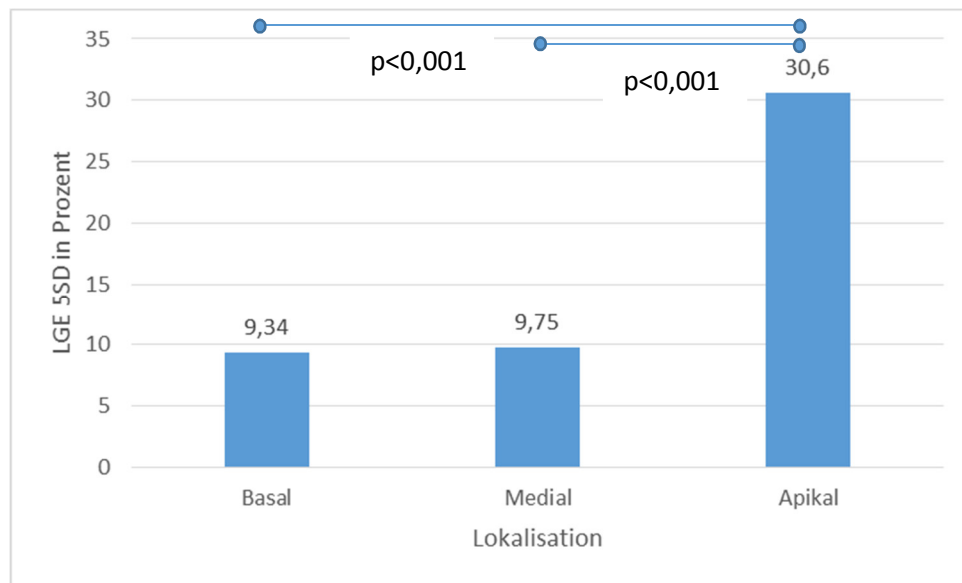


Abbildung 8. LGE 5SD Anreicherung in basalen, medialen und apikalen Segmenten

Bei der Vereinfachung des 18-Segmentmodells in die 3 Bereiche basal, medial und apikal ergibt sich folgendes Muster. [siehe Abbildung 8] In den apikalen Segmenten war der Anteil des LGE mit 30,6% signifikant größer als in den medialen (9,75%) und basalen Segmenten (9,34%) bei $p<0,001$.

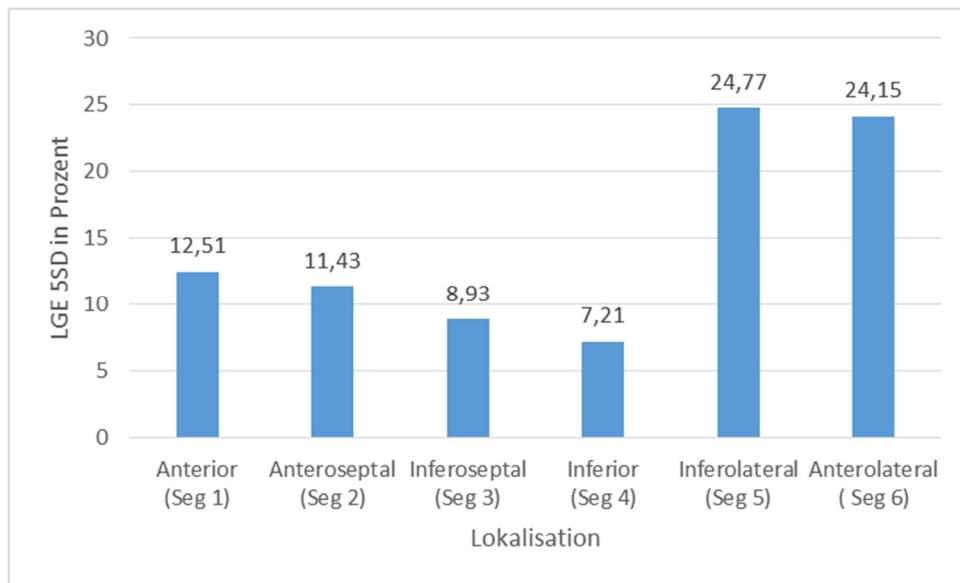


Abbildung 9. LGE 5SD Anreicherung auf Segmentebene

Die Anreicherung des LGE 5SD in den jeweils 3 anterioren (Segmente 1), anteroseptalen (Segmente 2), inferoseptalen (Segmente 3), inferioren (Segmente 4), inferolateralen (Segmente 5) und anterolateralen Segmenten (6) ist in Abbildung 9 dargestellt. Der höchste Wert für das LGE ließ sich in inferolateralen und anterolateralen Segmenten mit 24,77% und 24,15% nachweisen. In diesen beiden Segmenten 5 und 6 ließ sich signifikant mehr LGE nachweisen als in den Segmenten 1 - 4 ($p < 0,05$). [siehe Abbildung 9]

In den betroffenen Segmenten ($n=717$) zeigte sich zu 69,6% eine subepikardiale, zu 29% eine transmurale und zu 1,4% eine subendokardiale Anreicherung. [siehe Abbildung 10]

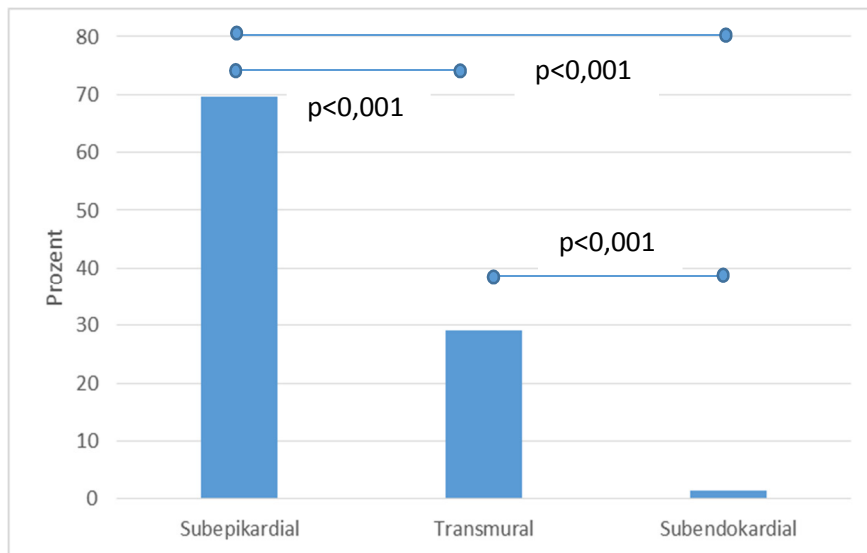


Abbildung 10. Lokalisation der LGE 5SD Anreicherung innerhalb der Segmente (n=717)

3.4 Korrelationsanalyse der Ergebnisse

Es fand sich eine gute Korrelation zwischen der Masse des LGE 5SD (g) und der Höhe des Troponin I (ng/ml) mit $r = 0,58$ ($p < 0,001$). (n=44) [siehe Abbildung 11]

Zwischen dem LGE 5SD (g) und der Ejektionsfraktion (%) zeigte sich eine negative Korrelation mit $r = -0,44$ ($p < 0,001$). (n=56) [siehe Abbildung 12]

In der linearen Regressionsanalyse unter Einbezug der Variablen Alter, Geschlecht, BMI, CRP-Wert, Troponin I-Wert und Masse des LGE erwies sich die Masse des LGE als unabhängiger negativer Prädiktor für eine abnehmende Ejektionsfraktion (EF), ($p = 0,01$).

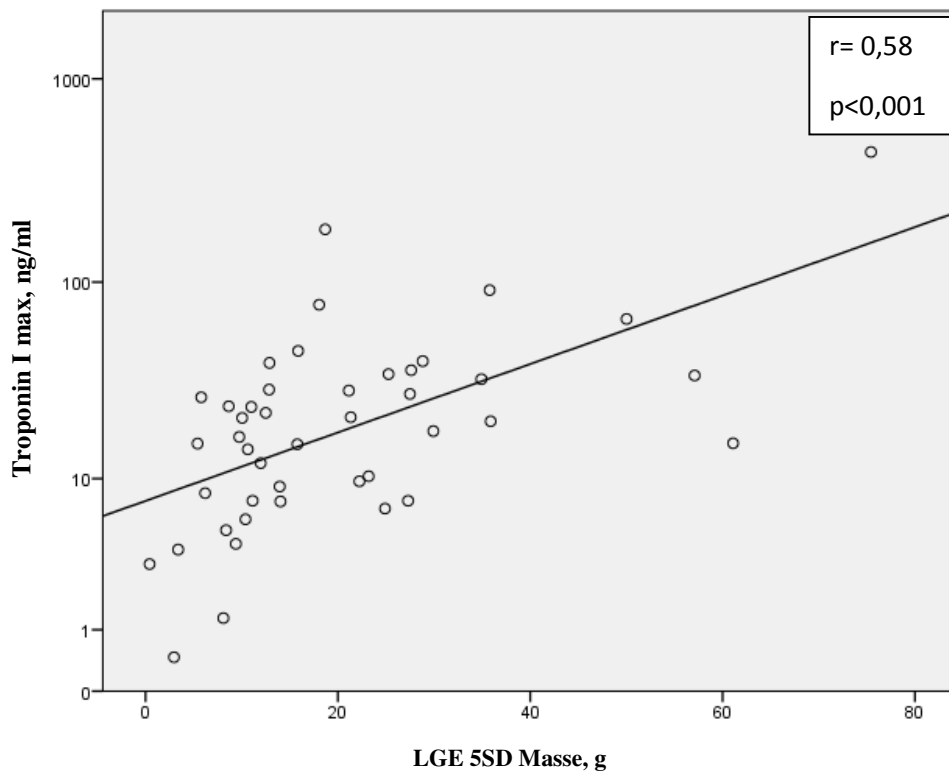


Abbildung 11. Korrelation LGE 5SD (Masse in g) und Troponin I (ng/ml)

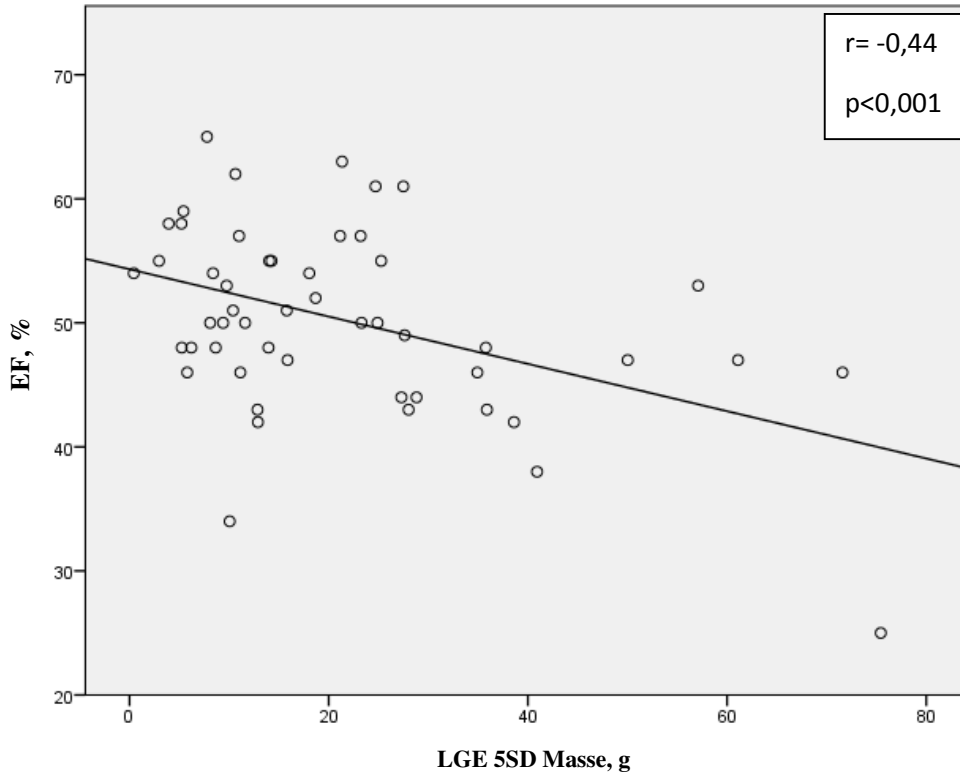


Abbildung 12. Korrelation LGE 5SD (Masse in g) und Ejektionsfraktion (%)

Bei verschiedenen EKG-Veränderungen gab es keine signifikanten Unterschiede in der Masse des LGE 5SD ($p > 0,05$ für alle). [siehe Abbildung 13]

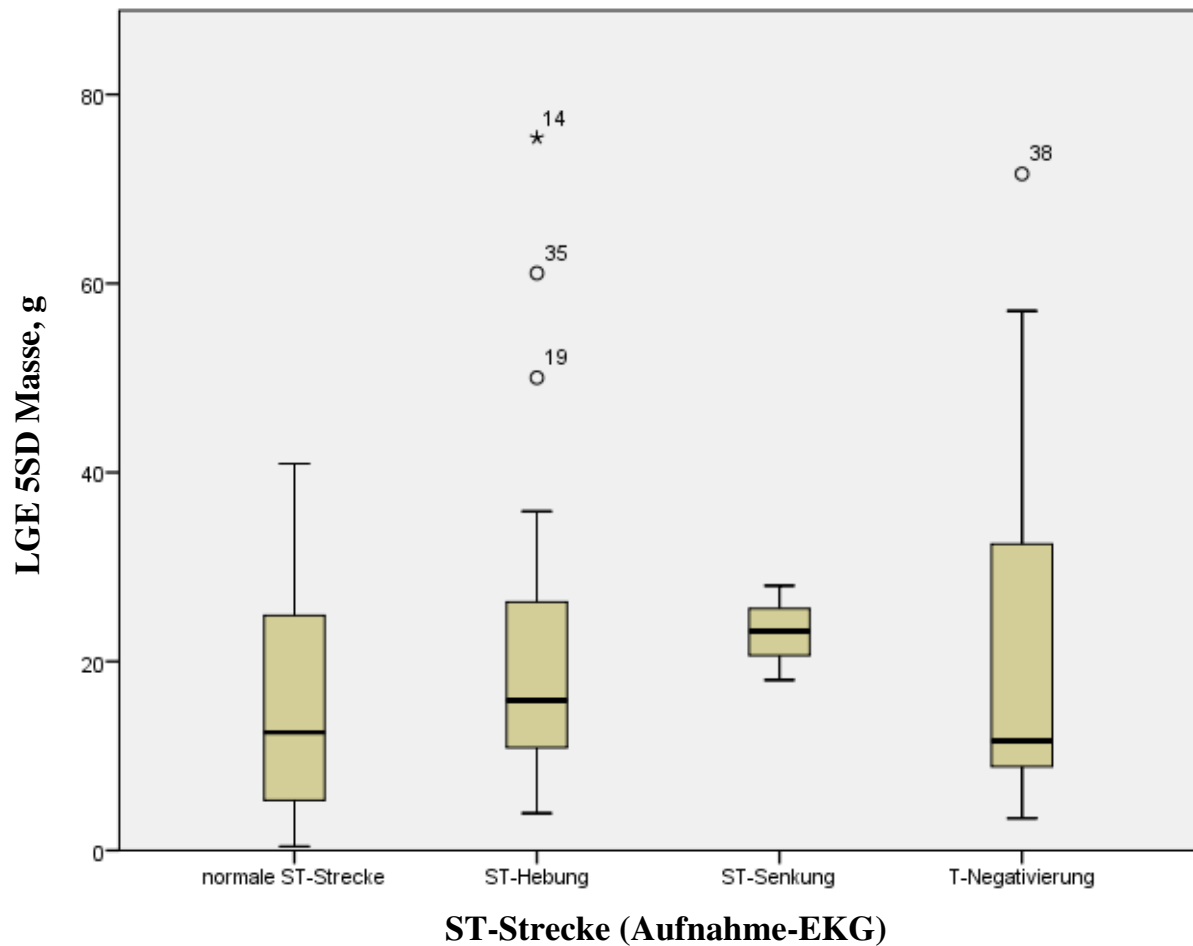


Abbildung 13. Zusammenhang EKG-Veränderung und LGE 5SD (Masse in g)

4. Diskussion

Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, eine quantitative Analyse des „late gadolinium enhancement“ (LGE) im kardialen MRT bei Myokarditispatienten durchzuführen, welche die myokardiale Schädigung bei akuter Myokarditis abbildet. Dazu wurden MRT-Daten von 56 Patienten mit Myokardinfarkt-ähnlicher Präsentation hinsichtlich des LGE-Ausmaßes analysiert. Die Schädigung des linken Ventrikels lag in der quantitativen Analyse in der Größenordnung eines Myokardinfarkt-Patientenkollektivs.⁴² Es zeigte sich ein charakteristisches subepikardiales LGE-Anreicherungsmuster mit Betonung der Seitenwand und erlaubt somit eine Abgrenzung von ischämischen Myokardschädigungen. Zudem stellte sich eine gute Korrelation des LGE mit den Troponin I-Werten und auch der Ejektionsfraktion (EF) heraus.

Der aktuelle Report der European Society of Cardiology zur Myokarditis⁴³ beschreibt 4 unterschiedliche Präsentationsformen der Erkrankung. Einerseits die Myokardinfarkt-ähnliche Präsentation, mit Angina Pectoris-Symptomatik ohne angiografischen Hinweis auf eine Ischämie, auffälligem EKG (ST-Strecken- bzw. T-Wellen-Veränderungen) und zeitlichem Zusammenhang mit einem respiratorischen oder gastrointestinalen Infekt. Andererseits sind klinische Präsentationen mit neu aufgetretener oder chronischer Herzinsuffizienz ohne Hinweis auf eine koronare Herzerkrankung (KHK), sowie mit Arrhythmien oder plötzlichem Herztod möglich.

In vorliegender Untersuchung bestand das Patientenkollektiv aus Fällen mit überwiegend Myokardinfarkt-ähnlicher Symptomatik. Ein zeitlicher Zusammenhang mit einem Infekt konnte in 75% der Fälle gefunden werden.

Die kardiale Magnetresonanztomografie gilt als etabliertes Verfahren in der Myokarditisdiagnostik.^{17, 43} Eine 2013 europaweit angelegte Untersuchung (EuroCMR-Registry) von kMRT-Indikationen bei mehr als 27000 Patienten listete die Myokarditis und Kardiomyopathien auf Platz 2 der Indikationen mit 32,2% der Fälle. In dem Patientenkollektiv der unter 45-Jährigen landeten Myokarditis und Kardiomyopathien auf Platz 1 mit 63,6% der Indikationen.⁴⁴

Die Herangehensweise an die Validierung der Myokarditisdiagnose erfolgte in vorangegangenen Studien unterschiedlich. Eine Gruppe von Studien nutzte, wie in vorliegender Arbeit, die klinische Validierung.^{45, 34} Eine andere Möglichkeit stellt die histologische Diagnosesicherung mithilfe einer Endomyokardbiopsie (EMB) dar.^{12, 39, 46, 47, 48} Die EMB gilt bisher als Goldstandard zur Diagnosesicherung und ermöglicht histologische oder immunhistochemische Untersuchungen, sowie den Erregernachweis zur Klärung der Ätiologie.¹⁸ Limitationen des Verfahrens ergeben sich aus der Invasivität, der eingeschränkten Trefferquote und möglicher fehlender therapeutischer Konsequenz bei Nachweis einer viralen Genese.^{17, 23} Das 2007 veröffentlichte Statement der AHA, ACCF und ESC zum Einsatz der EMB bei kardiovaskulären Erkrankungen schränkt die Indikationen bei Myokarditis ein. Die Hauptindikation für eine EMB im Rahmen der Myokarditisdiagnostik wird bei Patienten mit einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz gesehen.²⁷

In vorliegender Untersuchung wurde entsprechend den Empfehlungen der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) eine Kombination von verschiedenen MRT-Sequenzen verwendet.³¹ T2-gewichtete Ödemsequenzen und T1-gewichtete Sequenzen nach Kontrastmittelgabe zur Ermittlung des LGE wurden zur Quantifizierung erfasst. Bei allen Patienten zeigte sich in der Analyse ein positives LGE und erhöhte T2-Signalintensitäten. Die Wertigkeit der Kombination dieser Sequenzen wurde bereits von der Expertengruppe um Friedrich et al.¹⁷ untersucht. Bei positivem T2 und/oder positivem LGE ergibt sich aus

gepoolten Daten mit n=130 eine Sensitivität von 60%, Spezifität von 66% und diagnostische Genauigkeit von 62%.

Entsprechend den „Lake Louis Kriterien“ zur Myokarditisdiagnostik im kMRT ist es möglich die diagnostische Genauigkeit der Untersuchung durch eine 3. Sequenz, die frühe Kontrastmittelanreicherung (EGE) noch weiter zu optimieren.¹⁷ Aufgrund der Praktikabilität im klinischen Alltag hat man sich in dieser Studie auf 2 diagnostische Sequenzen (T2, LGE) beschränkt.

Das LGE-Ausmaß wurde mithilfe der kommerziellen semi-automatischen Analysesoftware VPT (Siemens Corporate Research, Princeton, USA) anhand von kardialen Kurzachsenschnitten quantifiziert.

Ein Hauptaugenmerk vorliegender Arbeit liegt auf der detaillierten Darstellung des LGE-Verteilungsmusters. Dabei ist die LGE-Anreicherung innerhalb der Segmente erfasst worden. Die Anreicherung ist vorwiegend subepikardial (ca. 70% aller LGE positiven Segmente) und zu einem kleineren Anteil transmural (29%) anzutreffen. Eine subendokardiale Anreicherung lag in 1,4% der Segmente vor und kann somit nahezu vernachlässigt werden.

Das typische und charakteristische subepikardiale Anreicherungsmuster dient in diesem Fall der Diagnosesicherung der Myokarditis im kMRT. Damit können Beobachtungen vorhergehender kMRT-Arbeiten bestätigt werden.^{17,43} Eine differenzialdiagnostische Abgrenzung zu ischämischen Ereignissen, welche eine vorwiegende subendokardiale Anreicherung zeigen, ist ebenfalls möglich.^{33, 17}

Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit ist die erstmalige quantitative Analyse der LGE-Anreicherung im 18-Segmentmodell. Dabei wurde die LGE-Gesamtanreicherung quantitativ erfasst. Die Auswertung wurde anhand von Veränderungen der Signalintensität in Bezug zu gesunden Myokardarealen durchgeführt. Es wurden Areale mit Intensitäten von

mehr als 2 bzw. 5 Standardabweichungen (SD) über normalem Myokard als LGE-positiv klassifiziert. Die Analyse ergab im Kollektiv der Myokarditispatienten eine LGE-Gesamtanreicherung von 21,8% des linken Ventrikels bei 5SD.

Buchner et al.⁴² untersuchten in ähnlicher Vorgehensweise mit der VPT-Software LGE-Sequenzen von Myokardinfarktpatienten. In dieser Studie lag die LGE-Gesamtanreicherung bei 18-24% des linken Ventrikels (bei 5SD). Dies zeigt, dass das LGE-Ausmaß und damit die myokardiale Schädigung von Myokarditispatienten in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Myokardinfarktpatienten liegt. Zur eventuellen Reversibilität bzw. Abnahme des LGE im Langzeitverlauf kann in aktueller Untersuchung keine Aussage gemacht werden, da ein Follow-up kmRT nicht bei allen Patienten konsequent durchgeführt wurde.

Die VPT-Software ist durchaus in der Lage auch bei Myokarditispatienten das LGE-Ausmaß quantitativ zu ermitteln.

In der Methodik der LGE-Auswertung liegt ein Unterscheidungspunkt bisheriger kmRT-Studien bei Myokarditispatienten. Eine mögliche Vorgehensweise ist die rein visuelle Beurteilung der LGE-Anreicherung um geschädigte Myokardareale zu erkennen.^{45, 46, 47}

Eine quantitative Analyse des LGE führt zu einer exakteren Aussagekraft über die Beteiligung des linken Ventrikels, was vor allem in Verlaufsbeobachtungen vorteilhaft erscheint. In der Myokardinfarkt Diagnostik hat sich zunächst das Verfahren etabliert, LGE-Areale mit einer Signalintensität von mehr als 2 SD über gesundem Myokard als LGE-positiv zu klassifizieren.^{35, 36}

Einige Myokarditisstudien nutzten bisher die quantitative LGE-Analyse bei 2 SD.^{34, 12, 39, 49}

Der Endpunkt der Studien gestaltete sich unterschiedlich.

Abdel-Aty et al.³⁴ und Gutberlet et al.³⁹ nutzten das Verfahren als Diagnosekriterium und erfassten keine LGE-Gesamtanreicherung.

Folgende Studien erfassten Werte für die LGE-Gesamtanreicherung bei 2SD.

Marholdt et al.¹² ermittelten bei 2SD eine LGE-Anreicherung des linken Ventrikels von 3,8-6,9%. Zudem wurde eine optische Darstellung der Segmentbeteiligung dahingehend vorgenommen, dass jeder Kurzachsenschnitt in 12-Segmente unterteilt wurde und das LGE in einer Segmentgrafik als Graustufe verarbeitet wurde. Eine genaue Quantifizierung des LGE als Absolutwert pro Segment in einem anerkannten kardialen Segmentmodell erfolgte nicht. Die Gesamtanreicherung liegt deutlich unter den in dieser Untersuchung ermittelten 21,8% des linken Ventrikels (bei 5SD). Unterschiede im Patientenkollektiv, bei Betrachtung verschiedener Schweregrade oder Präsentationsformen, bzw. im Quantifizierungsvorgehen sind offensichtlich vorhanden.

In der Studie von Zagrosek et al.⁴⁹ zeigte sich bei 2SD eine LGE-Anreicherung von 38% des linken Ventrikels. Dieser Wert ähnelt den Ergebnissen vorliegender Untersuchung von 49% des linken Ventrikels bei 2SD. Es wurde nur die LGE-Gesamtanreicherung ermittelt, die Anreicherung auf Segmentebene wurde nicht näher quantifiziert.

Neuere Studien aus der Myokardinfarktdiagnostik haben sich mit der Wahl einer geeigneten Standardabweichung für die LGE-Quantifizierung beschäftigt und sprechen von einem Überschätzen des LGE-Ausmaßes und somit des geschädigten Areals bei der Quantifizierung mit 2SD.^{50, 51, 37} Es wird nach neuesten Leitlinien eine Quantifizierung von Myokardinfarkten mit 5SD empfohlen.³⁸

Diese Veränderungen in der Quantifizierung haben sich auch auf die Myokarditisdiagnostik ausgewirkt. Eine Quantifizierung des LGE mit 5SD wird empfohlen.⁴⁰

In einer neueren Studie von Lurz et al.⁴⁸ kommt bereits die Quantifizierung des LGE mit 5SD zum Einsatz. Das Gesamt-LGE wurde jedoch nicht erfasst.

In aktueller Untersuchung wurden 2SD und 5SD zur Quantifizierung des LGE verwendet. Es zeigte sich eine nahezu doppelt so hohe LGE-Anreicherung bei 2SD (49% des linken Ventrikels) im Vergleich zu 5SD (21,8% des linken Ventrikels). Bei der Verwendung von 2SD zur Quantifizierung ist eine Überschätzung des LGE-Ausmaßes, gerade bei dem diffusen und multifokalen Anreicherungsmuster der Myokarditis, möglich. Es zeigten sich eklatante Unterschiede zwischen den beiden Quantifizierungsformen (2SD/5SD). Daher ist ein einheitliches Vorgehen mit Verwendung einer festgelegten Standardabweichung vor allem in Studien essentiell.

Die quantitative Analyse der LGE-Anreicherung im 18-Segmentmodell erlaubt erstmals eine exakte Darstellung der Schädigung pro Segment bei Myokarditispatienten.

Es zeigt sich eine signifikant höhere Anreicherung in inferolateralen und anterolateralen Segmenten. Somit ist die Seitenwand des linken Ventrikels häufiger und stärker betroffen als andere Bereiche. Zudem zeigt sich eine signifikant höhere Anreicherung im Apexbereich.

Die prädominante Beteiligung der Seitenwand bestätigt Beobachtungen anderer Studien.^{14, 12} Friedrich et al.¹⁷ stellen die inferolateralen Segmente als Hauptanreicherungslokalisation dar. Monney et al.⁵² beobachteten in einer qualitativen LGE-Analyse im 17-Segmentmodell eine häufigere Anreicherung in inferioren, inferolateralen und apikalen Segmenten. In der Studie wurde optisch eine Beteiligung von durchschnittlich 4,3 der 17 Segmente pro Patient ermittelt.

In vorliegendem Patientenkollektiv zeigte sich in der quantitativen Analyse des LGE eine deutlich häufigere Segmentbeteiligung von durchschnittlich 12,8 der 18 Segmente pro Patient. Dieser Unterschied kann durch eine deutlich exaktere quantitative Erfassung des LGE bedingt

sein. Unterschiede im Patientenkollektiv und damit der Schwere der Myokarditis sind ebenfalls möglich.

Die Studie von Korkusuz et al.⁵³ untersuchte die LGE-Anreicherung und histopathologische Korrelation bei Autoimmunmyokarditis im Tiermodell. Es zeigte sich eine anteriore und laterale LGE-Anreicherung im kMRT. Diese Myokardareale konnten in der anschließenden histopathologischen Untersuchung des Herzens als Regionen myokardialer Entzündung identifiziert werden. Somit konnte im Tiermodell ein wie beim Menschen eher in der Seitenwand auftretendes LGE-Anreicherungsmuster gefunden werden. Die LGE-Areale korrelierten mit der histologischen Entzündung.

Die Endomyokardbiopsie kann einen großen Beitrag zur Diagnosesicherung der Myokarditis leisten und auch entscheidende Hinweise zur Ätiologie geben. Die Sensitivität des Verfahrens wird jedoch durch den Stichprobenfehler, der durch ein diffuses Verteilungsmuster der Myokarditis bedingt ist, eingeschränkt.¹⁷ Die Arbeit von Baccouche et al.⁵⁴ stellte eine verbesserte Diagnoserate bei einer Kombination der EMB und kMRT heraus.

Das oben genannte Tiermodell⁵³ und Untersuchungen von Marholdt et al.¹⁴ legen eine verbesserte Sensitivität der EMB durch vorgeschaltete kMRT-Diagnostik mit darauffolgender Biopsie von LGE-anreichernden Arealen nahe.

Die kMRT-Diagnostik kann als ausgereiftes nicht-invasives Verfahren zur Diagnosesicherung in Ergänzung zur Myokardbiopsie betrachtet werden. In Fällen mit gutartigem Verlauf und rascher klinischer Besserung kann bei dem typischen Bild einer Myokarditis im MRT unter Umständen auf eine EMB verzichtet werden.

In vorliegender Arbeit konnte eine Korrelation des LGE mit dem Troponin I-Wert gezeigt werden. Somit korreliert das visuelle Bild bzw. Ausmaß der kardialen Schädigung im initialen kMRT mit gemessenen Werten des myokardialen Nekrosemarkers.

Außerdem konnte eine Korrelation der Ejektionsfraktion (EF) und des LGE nachgewiesen werden. Das LGE-Ausmaß erwies sich als unabhängiger negativer Prädiktor für eine abnehmende Ejektionsfraktion (EF).

Diese Zusammenhänge unterstreichen die Aussagekraft des LGE-Ausmaßes. Weitere Arbeiten zur Quantifizierung des LGE sind nötig um eine höhere Fallzahl zu generieren und ein breiteres Spektrum der Ätiologien der Myokarditis mit der Analyse zu erfassen.

Der Langzeitverlauf der Myokarditis wurde bisher eher in älteren Studien klinisch und histologisch untersucht. Dabei wurde das Augenmerk auf 2 Verläufe gelegt. Man geht man davon aus, dass 50 - 60% der Patienten mit akuter Myokarditis eine Spontanremission entwickeln.⁸ Als gefährliche Langzeitfolge der viralen Myokarditis ist jedoch auch die Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) möglich.⁹ In einer Studie war die Myokarditis Ursache von 9% der DCM-Fälle.¹⁰

2012 veröffentlichten Grün et al.⁵⁵ neue Ergebnisse einer Langzeitnachsichtungsstudie unter Einsatz der kMRT bei biopsie-gesicherter viraler Myokarditis. Es zeigte sich bei der Myokarditis eine relevante Mortalität von bis zu 19,2% im Betrachtungszeitraum von 4,7 Jahren. Zudem konnte das Vorhandensein von LGE in der kMRT als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität und kardiale Mortalität herausgestellt werden.

Diese Erkenntnisse zeigen, dass die Langzeitfolgen einer Myokarditiserkrankung nicht zu unterschätzen sind und die kardiale MRT mit dem Nachweis von LGE einen entscheidenden Hinweis auf die Mortalität geben kann. Im klinischen Alltag sollte daher eine LGE-Diagnostik angestrebt werden und diese entweder qualitativ bzw. visuell interpretiert werden oder das genaue Ausmaß quantitativ erfasst werden. Möglicherweise könnte das LGE als arrhythmogenes Substrat für einen plötzlichen Herztod infolge ventrikulärer Rhythmusstörungen verantwortlich sein. Im Rahmen der Risikostratifizierung und

Indikationsstellung zur primärprophylaktischen Implantation eines automatischen implantierbaren Kardio-Defibrillators (AICD) könnte das LGE somit in Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

Limitationen vorliegender Arbeit ergeben sich aus der retrospektiven Fallbetrachtung. In der Untersuchung wurde überwiegend eine Präsentationsform, die akute Myokardinfarkt-ähnliche Präsentation, betrachtet. Eine Endomyokardbiopsie wurde nur in ausgewählten Fällen und somit nicht regelhaft durchgeführt. Aussagen zur Ätiologie sind nicht möglich. Die Fallzahl der Studie beträgt 56, bei einem jedoch relativ seltenen Krankheitsbild. Eine Nachuntersuchung der Patienten erfolgte nicht.

Insgesamt konnte mit vorliegender Studie die Wertigkeit der kardialen MRT als diagnostisches Verfahren untermauert werden. Die krankheitsspezifischen Veränderungen der Myokarditis sind in der kardialen Bildgebung durchaus sensitiv und spezifisch. Weitere Untersuchungen zu diesem relativ seltenen Krankheitsbild der Myokarditis sind in Zukunft notwendig. Eine kontinuierliche Verbesserung, sowie Weiterentwicklung und gleichzeitiger Ausbau von Synergien der verschiedenen diagnostischen Verfahren zum Wohle der Patienten sind wünschenswert.

5. Quellenverzeichnis

1. Mattingly TW. Changing Concepts of Myocardial Diseases. JAMA 1965;191:127–31.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation 1996;93:841–2.
3. Fabre A. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. Heart 2005;92:316–20.
4. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. Med J Aust 2004;180:110–2.
5. Cooper LTM JR. Myocarditis, Medical Progress. N Engl J Med 2009;360:1526–38.
6. Magnani JW. Myocarditis: Current Trends in Diagnosis and Treatment. Circulation 2006;113:876–90.
7. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. Herz 2000;25:279–85.
8. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. Heart 2001;85:499–504.
9. Kawai C. From Myocarditis to Cardiomyopathy: Mechanisms of Inflammation and Cell Death, Learning From the Past for the Future. Circulation 1999;99:1091–100.
10. Felker GM, Hu W, Hare JM, et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. Medicine (Baltimore) 1999;78:270–83.
11. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. Heart 1997;78:539–43.
12. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. Circulation 2006;114:1581–90.
13. Kuhl U. Viral Persistence in the Myocardium Is Associated With Progressive Cardiac Dysfunction. Circulation 2005;112:1965–70.
14. Mahrholdt H. Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis: A Comparison to Histology and Molecular Pathology. Circulation 2004;109:1250–8.
15. Kühl U, Schultheiss HP. Myocarditis — early biopsy allows for tailored regenerative treatment. Dtsch Arztebl Int 2012;109(20):361–8.
16. Liu PP, Mason JW. Advances in the Understanding of Myocarditis. Circulation 2001;104:1076–82.
17. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol 2009;53:1475–87.
18. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. Heart 2012;98:835–40.
19. Hamm CW, Bassand J, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Euro Heart J 2011;32:2999–3054.

20. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33:2569–619.
21. Morgera T, Di Lenarda A, Dreaz L, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: Clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J* 1992;124:455–67.
22. Feldman Arthur M. MD. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343:1388–98.
23. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:779–92.
24. Sarda L, Colin P, Boccara F, et al. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:786–92.
25. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:3–14.
26. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin. Proc.* 1989;64:1235–45.
27. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1914–31.
28. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, et al. Contrast Media Enhanced Magnetic Resonance Imaging Visualizes Myocardial Changes in the Course of Viral Myocarditis. *Circulation* 1998;97:1802–9.
29. Yilmaz A, Ferreira V, Klingel K, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) in the diagnosis of acute and chronic myocarditis. *Heart Fail Rev* 2013;18:747–60.
30. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:35.
31. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:91.
32. Abdel-Aty H, Simonetti O, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 2007;26:452–9.
33. Friedrich MG. Tissue Characterization of Acute Myocardial Infarction and Myocarditis by Cardiac Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol Img* 2008;1:652–62.
34. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, et al. Diagnostic Performance of Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Suspected Acute Myocarditis Comparison of Different Approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1815–22.
35. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;121:2462–508.
36. Hundley WG, Bluemke D, Bogaert JG, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance guidelines for reporting cardiovascular magnetic resonance examinations. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11:5.
37. Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1–16.

38. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:35.
39. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, et al. Suspected Chronic Myocarditis at Cardiac MR: Diagnostic Accuracy and Association with Immunohistologically Detected Inflammation and Viral Persistence. *Radiology* 2008;246:401–9.
40. Childs H, Friedrich MG. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Myocarditis. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2011;54:266–75.
41. Baandrup U. Eosinophilic myocarditis. *Herz* 2012;37:849–52.
42. Buchner S, Satzler A, Debl K, et al. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:192–9.
43. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–48.
44. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, et al. European cardiovascular magnetic resonance (EuroCMR) registry – multi national results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:9.
45. Rieker O, Mohrs O, Oberholzer K, et al. MRT des Herzens bei Verdacht auf Myokarditis [Cardiac MRI in suspected myocarditis]. *Rofo* 2002;174:1530–6.
46. Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, et al. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart* 2008;94:1456–63.
47. Röttgen R, Christiani R, Freyhardt P, et al. Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters. *Eur Radiol* 2011;21:1259–66.
48. Lurz P, Eitel I, Adam J, et al. Diagnostic Performance of CMR Imaging Compared With EMB in Patients With Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5:513–24.
49. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boyé P, et al. Cardiac Magnetic Resonance Monitors Reversible and Irreversible Myocardial Injury in Myocarditis. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:131–8.
50. Bondarenko O, Beek AM, Hofman MBM, et al. Standardizing the definition of hyperenhancement in the quantitative assessment of infarct size and myocardial viability using delayed contrast-enhanced CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005;7:481–5.
51. Flett AS, Hasleton J, Cook C, et al. Evaluation of Techniques for the Quantification of Myocardial Scar of Differing Etiology Using Cardiac Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:150–6.
52. Monney PA, Sekhri N, Burchell T, et al. Acute myocarditis presenting as acute coronary syndrome: role of early cardiac magnetic resonance in its diagnosis. *Heart* 2011;97:1312–8.
53. Korkusuz H, Esters P, Huebner F, et al. Accuracy of cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: comparison of MR and histological findings in an animal model. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:49.
54. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:2869–79.

- 55.**Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-Term Follow-Up of Biopsy-Proven Viral Myocarditis. J Am Coll Cardiol 2012;59:1604–15.

6. Danksagung

Mein Dank gilt allen an dieser Arbeit beteiligten Personen.

Besonders bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei meinem Doktorvater, PD Dr. Kurt Debl, für die Initiierung dieser Arbeit und intensive Betreuung bei der Erstellung der Dissertation.

Des Weiteren gilt mein Dank PD Dr. Stefan Buchner für Hilfestellungen im fachlichen Bereich.

Für die Möglichkeit eine Dissertationsarbeit in der Abteilung für Innere Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg verfassen zu dürfen, geht mein herzlicher Dank an den Direktor der Abteilung, Herrn Prof. Dr. Lars Maier.

Ohne die Unterstützung meiner Familie hätte ich diese Arbeit nicht abschließen können. Vielen Dank.